

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л. М. Булата на кандидатську дисертацію «Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз», яку виконала Роговик Наталія Володимирівна, науковий керівник: доктор медичних наук, професор Коржинський Юрій Степанович і подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Сьогодні в європейських країнах проблема орфанного захворювання муковісцидозу (МВ) стоїть особливо гостро. Це обумовлено актуальними питаннями ранньої діагностики, належного медичного супроводу, що впливатиме на здовження тривалості та покращення якості життя.

Питання встановлення діагнозу МВ якомога раніше та організація адекватного моніторингу і лікування для того щоб мінімізувати прогрес захворювання є актуальним питанням в цілому світі.

В Україні середня тривалість життя пацієнтів з МВ становить 14-16 років. Важкий стан пацієнтів обумовлений здебільшого двома параметрами, які тісно взаємозалежні одне від одного: ураженням бронхолегеневої системи та низьким нутритивним статусом. Останній зокрема є наслідком генетично детермінованим пошкодженням екзокринної функції підшлункової залози, що у свою чергу веде до порушення всмоктування жирів та жиророзчинних вітамінів (А, Д, Е та К). Також, описані дефіцити даних нутрієнтів і при збереженій функції підшлункової залози, що нашкоджує на роздуми з приводу наявності інших і, можливо, навіть, невідомих механізмів обміну вітамінів.

За даними літератури, вживання пацієнтами з МВ панкреатичних ферментів не покращує всмоктування жиророзчинних вітамінів і супроводжується вираженими а- та гіповітамінозами. Дана проблематика корегується додатковим вживанням відповідних вітамінних препаратів, дозу яких рекомендується призначати і корегувати на основі рутинних вимірів у сироватці крові. Ефекти даних нутрієнтів неодноразово досліджувалися, зокрема, додаткове застосування вітаміну А позитивно корелює із спірометричним показником функції легень ОФВ₁. Наприклад, недостатність вітаміну К у пацієнтів може маніфестувати гемораргічним синдромом.

При МВ описані і дефіцити таких мікроелементів як цинк та селен. Їх недостатність спричинена різними проблемами, наявності хронічного запального процесу у респіраторному тракті і вплив на «оксидативний стрес», розвитку синдромів мальабсорбції та мальасиміляції, прогресування холестичного гепатиту з переходом у фіброзно-циротичні зміни.

Розроблені різноманітні схеми корекції вітамінами та мікроелементами не призводять до нормалізації їх рівня в організмі, що потребує індивідуального підходу відповідно до проявів хвороби у пацієнта із врахуванням рівня комплаєнсу батьків дітей хворих на МВ. Це заслуговує на глибоке вивчення проблем діагностики та корекції певних нутрієнтів пацієнтів із цією недугою та викладена вище ситуація підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Роговик Наталії Володимирівни «Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз».

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана в рамках 3-х комплексних науково-дослідних робіт. Науково-дослідна роботи кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького є «Вплив перинатальної патології та імунopatологічних станів і методів їх корекції на стан здоров'я і якість життя дітей з різних груп ризику» (№ державної реєстрації 0110U002156). Також дана тема є фрагментом комплексної теми, що виконувалася в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»: «Розробка ефективного молекулярно-генетичного підходу до діагностики і прогнозування поширеної спадкової і мультифакторної патології» (№ державної реєстрації 0111U002657). Виконання роботи проводилося у рамках спільного польсько-українського проекту, що передбачав дослідження вітаміну К при муковісцидозі лабораторії Познанського медичного університету імені Карла Марцинковського (Польща).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна полягає у отриманні нових даних про показники рівнів нутрієнтів – вітамінів А, Е і К та мікроелементів цинку і селену в сироватці крові та їх динаміку серед дітей, хворих на МВ із різних областей України.

Вперше проаналізовано взаємозв'язки між генотипами, рівнями хлоридів поту, фізичним розвитком, стадією ураження респіраторного тракту, ступенем зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдромом холестазу, основними параклінічними параметрами у хворих на МВ та рівнями вітамінів А, Е і К і мікроелементами цинку і селену у хворих на МВ.

Вперше вивчено і проведено оцінку комплаєнсу щодо батьків дітей, хворих на МВ і його залежність від різноманітних факторів.

Розроблено схеми корекції терапії і плани моніторингового спостереження у досліджуваної групи пацієнтів, хворих на МВ.

Доведено ефективність розроблених схем корекції порушень вмісту вітамінів А і Е в організмі дітей з МВ.

Встановлено, що на системні рівні та динаміку концентрацій вітамінів А й Е у сироватці крові впливають маса тіла, індекс маси тіла, стать, важкість стану, лабораторні показники (кількість тромбоцитів, ШОЕ, концентрації альбумінів,

холестерину, а також активність γ -ГТ, ЛФ й АСТ у сироватці крові та вміст хлоридів у поті), наявність порушеної толерантності до глюкози та ступінь легеневої гіпертензії.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

На основі комплексного вивчення даних дітей хворих на МВ, встановлено, що рівень селену в сироватці крові корелює з кращим нутритивним статусом. Виявлено, що хворі на МВ із ураженням різного ступеня гепатобіліарної системи знаходяться у більшому ризику нижчих рівнів вітамінів А і Е, що вказує, на потребу додаткового привернення уваги на рівень забезпеченості нутрієнтів даній групі пацієнтів. Також статистично достовірним виявився взаємний вплив рівнів вітаміну А з рівнями вітаміну Е та цинку у хворих на МВ.

Отримано дані про дефіцити та надміри певних нутрієнтів серед хворих на МВ в Україні, зокрема у 30% пацієнтів з МВ рівні вітаміну А і Е були нижчими від норми. Недостатність вітаміну К виявлено у більшості хворих – 52,5%. Дефіцит селену знайдено у всіх хворих на МВ, а рівень цинку у 72% пацієнтів був вище норми. Встановлено предиктори рівнів вітаміну А і Е, що в перспективі дозволить спрогнозувати їх рівень в організмі та динаміку за допомогою рівнянь регресії, що є важливим допоміжним чинником на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування пацієнтів.

За допомогою опитувальних анкет, вивчено розподіл рівнів комплаєнсу батьків дітей хворих на МВ та встановлено найкращі питання-предиктори комплаєнсу.

5. Практичне значення роботи.

Запропоновано для впровадження у практичне застосування схеми суплементування вітамінами А і Е з урахуванням моніторингового спостереження, що передбачає врахування рівня комплаєнсу дітей з МВ та їх батьків.

Описано рівняння регресії з метою обчислення динаміки рівнів вітаміну А та Е, які будуть корисними для лікарів на амбулаторних чи стаціонарних етапах лікування пацієнтів з МВ.

Розроблено анкету по визначенню комплаєнсу методом інтерв'ювання, що дозволить встановити рівні комплаєнсу у батьків хворої дитини щодо різних аспектів профілактики і лікування загалом та у кожному окремому випадку.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертації і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Достовірність наукових положень дисертації забезпечена в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень.

Для розв'язання поставлених завдань дисертантом було обстежено 100 пацієнтів хворих на МВ, віком від 3,6 місяців до 17 років 9 місяців.

У дослідження включались пацієнти, котрим надавалась амбулаторна і стаціонарна допомога під час проведення дисертаційної роботи незалежно від мети звернення до лікаря та етапу лікування чи перебігу захворювання.

Усі пацієнти не вживали препарати вітамінів А і Е, мультивітамінів та мікроелементів за 30 днів до обстеження.

Даним хворим проводився збір скарг та анамнез захворювання, клінічний огляд, параклінічні обстеження та консультації спеціалістів планово і в залежності від потреб (стоматолог, кардіолог, отоларинголог, ендокринолог). На будь якому етапі перебігу хвороби проводилось молекулярно-генетичне дослідження генів ТРБМ та інтерв'ювання з використанням спеціальних анкет. Важкість стану пацієнтів оцінювали за шкалою Швахмана-Кульчицького.

Окрім того, дослідницька програма полягала у:

- Визначення рівня вітамінів А і Е : двохразово
- Визначення рівня мікроелементів Zn та Se: двохразово
- Визначення концентрації некарбоксілизованого протромбіну (PIVKA-II): двохразово.

На основі анамнестичних даних і загального огляду пацієнтів з МВ було поділено на дві групи: одна – група пацієнти з бронхообструктивним синдромом; друга – група пацієнти з хронічним обструктивним бронхітом.

Контрольна група складалась із 25 здорових осіб, віковий розподіл яких не відрізнявся від досліджуваної групи пацієнтів (критерій Колмогорова-Смірнова, $p=0,0859$).

Рівні вітамінів А (ретинолу ацетату) і Е (альфа-токоферолу ацетату) та мікроелемента селену визначались у сироватці крові на флуоресцентному спектрофотометрі HitachiMPF - 4, а вимірювання вмісту цинку в крові проводився за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометра AAS-115. Детекція вітаміну К проводилась в Познанському університеті медичних наук (Польща) шляхом визначення концентрації некарбоксілизованого протромбіну (PIVKA-II) як маркеру дефіциту вітаміну К методом імуноферментного аналізу (AsserachromPIVKA-II, RocheDiagnostic, Switzerland).

Оцінкаприхильності до терапіїбатьківдітейхворих на МВпроведена шляхом опитування 58 батьків, дітякиххворіють на МВ. Це здійснювалося методом інтерв'ювання з використанняманкети, яка включала 31 запитання, за єдинимспеціальнимрозробленим протоколом, щорозподілялись на блоки: паспортна частина, фізіотерапія, панкреатичніферменти, вітаміни та загальніпитання з терапії.

Статистичнаобробкарезультатівпроводилася у середовищі для статистичнихобчислень R 3.0.1.

7. Повнота викладеного матеріалу дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 2 статті в журналах, що цитуються у базі даних Scopus; 6 – у вітчизняних наукових фахових виданнях; 7 робіт – у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій. За підсумками роботи отримано 1 свідоцтво про авторське право на твір; а також опубліковані методичні рекомендації.

Впровадження на міжнародному рівні: 2 статті опубліковано в іноземних журналах, що цитовані в міжнародних наукометричних базах даних Scopus.

Впровадження на галузевому рівні: 6 статей, опубліковані в журналах ДАК України; отримання свідоцтва на авторське право анкети для вимірювання рівня комплаєнсу у дітей з МВ.

Впровадження на регіональному рівні: 1) в навчальному процесі кафедр ЛНМУ імені Данила Галицького: кафедри педіатрії і неонатології ФПДО та кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації (методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта»); 2) у практичній діяльності лікувальних закладів: 1) Центр надання медичної допомоги хворим на МВ ЗУСДМЦ; 2) Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр; 3) Львівська обласна клінічна лікарня; 4) Стрийська міська дитяча лікарня; 5) Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто розробляла концепцію роботи, визначала мету, завдання і об'єкти досліджень. Особисто складала наукові програми, планувала експеримент і визначала методичні підходи, проводила аналіз одержаних результатів, готувала матеріали до друку. Експериментальні матеріали, представлені в дисертації, одержані автором особисто. Дисертантом самостійно проводилося моніторингове клінічне та параклінічне спостереження, призначення обстежень та лікування за період спостереження за пацієнтами понад 2 роки.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи доповідалися та були обговорені на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Судак, 2012), на науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатричної практики» (Львів, 2013), на 2-ох навчальних воркшопах (Словаччина, Кошице, 2013; Ужгород, 2014) в рамках проекту «Впровадження новітніх можливостей щодо забезпечення кращого догляду за хворими на МВ в Закарпатській області» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» із симпозіумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих» (Львів, 2017).

8. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Дисертація написана грамотною українською мовою. Як показують результати проведених досліджень автор повністю висвітлює суть роботи.

Результати дослідження та їх обговорення висвітлені у відповідності до поставленої мети та завдань, викладені у вигляді наступних розділів.

У першому розділі (огляд літератури), дисертант глибоко і ґрунтовно проаналізувала проблеми забезпеченості нутрієнтами хворих на МВ. В достатньому обсязі наведено загальні відомості про хворобу МВ, про вітаміни А, Е і К, цинк та селен, їх роль в організмі. Наведено порівняльні схеми суплементації вітамінами А і Е різних у країнах Європи.

У другому розділі описується загальна характеристика обстежених дітей і чітко характеризуються матеріали і методи дослідження. Дотримуються усі вимоги біоетики.

У третьому розділі викладено і проаналізовано клініко-лабораторні характеристики досліджуваних пацієнтів, що дозволило дисертанту визначити взаємовпливи і охарактеризувати перспективні прогнози.

У четвертому розділі описані рівні та проведено аналіз вітамінів А і Е у дітей з МВ. Вивчено їх кореляції між різними параклінічними показниками, що дало можливість встановити предиктори рівнів даних нутрієнтів в організмі.

У п'ятому розділі описані рівні та проведено аналіз мікроелементів Zn та Se та досліджено концентрації PIVKA-II (як маркера вітаміну К) у дітей з МВ. Вивчено їх кореляції між різними параклінічними показниками.

Шостий розділ присвячений аналізу додаткового прийому препаратів вітамінів А і Е, які призначалися пацієнтам, за умови, коли їх концентрації у крові були нижче норми. Проаналізовано фактори, які допомогли спрогнозувати як динаміку рівнів вітамінів А і Е та побудувати генералізовані лінійні регресійні моделі із різними функціями зв'язку.

У сьомому розділі описано оцінку різноманітних аспектів комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ щодо різних аспектів терапії.

Висновки та практичні рекомендації написані згідно завдань дослідження.

В процесі рецензування роботи в порядку дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Чому у своєму дослідженні Ви не зробили поділ на групи пацієнтів із збереженою та із зниженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози?
2. Як Ви можете пояснити неефективність додатково призначення вітамінів А і Е дітям хворим на МВ у Вашому дослідженні?
3. Чим обумовлений розвиток цукрового діабету у хворих з муковісцидозом?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

На основі проведених досліджень дисертантом було встановлено, що у існує тісний взаємозв'язок залежностей динаміки спірометричних показників від клінічних та параклінічних характеристик виявив впливовий фактор – вміст селену в сироватці крові ($\rho=0,334$, $p=0,0302$), і це корелювало з кращою відживою у пацієнтів. Встановлено, що хворі на МВ із ураженням різного ступеня гепатобіліарної системи знаходяться у більшому ризику нижчих рівнів вітамінів А і Е ($\rho=0,01848$, $p=0,0455$). Ці дані вказують, на потребу додаткового

привернення уваги на рівень забезпеченості нутрієнтів у даній групі хворих. Також статистично достовірними виявились взаємовпливи рівнів вітаміну А з рівнями вітаміну Е та цинку у хворих на МВ.

Встановлено, що рівні вітаміну А і Е у більшості пацієнтів досліджуваної групи були в нормі, а у 30% (± 2) пацієнтів спостерігалась недостача. Недостатність вітаміну К виявлено у більшості хворих – 52,5%. Дефіцит селену знайдено у всіх хворих на МВ, рівень цинку у 72% пацієнтів був вище норми. Аналізуючи кореляційні взаємозв'язки, встановлено, що до початку терапії вітаміном А, існує позитивна кореляція між рівнями вітаміну Е та селену, яка зникає після завершення замісної терапії. Натомість, після лікування з'явилась негативна кореляція між концентрацією вітаміну А та цинком.

Виявлено предиктори рівнів вітаміну А і Е, які дозволяють спрогнозувати їх рівень в організмі та динаміку за допомогою рівнянь регресії, що є важливим допоміжним чинником при абмulatorному та стаціонарному етапах лікування пацієнтів.

Сформульовано наступний розподіл рівнів комплаєнсу батьків дітей хворих на МВ: 24% – низький, у 50% – середній, і у 26% – високий та виявлено найкращі питання - предиктори комплаєнсу.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту (із них основного тексту 186 сторінок). Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та перелік посилань (61 – кирилицею та 149 – латиницею) та 4 додатків. Робота ілюстрована 53 таблицями і 46 рисунками.

Автор робить 7 обґрунтованих висновків та рекомендує до застосування 4 практичних рекомендації. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Отримані дані дозволяють охарактеризувати дисертаційну роботу Роговик Наталії Володимирівни «Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз» Н.В. Роговик як завершене самостійне наукове дослідження, у якій отримані нові науково-обґрунтовані результати.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Роговик Наталії Володимирівни на тему «Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз» є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливе завдання сучасної педіатрії – удосконалення діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим

намуковісцидоз. За актуальністю теми, науковою новизною, практичною значимістю дисертаційна робота Роговик Н.В. повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженим Постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 зі змінами та доповненнями, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів від 19.08.2015р. №656 та Наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

**Офіційний опонент – завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії
Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова
д.мед.н., проф. Л.М. Булат**

29 травня 2020р.

